

Dismorfia Facial e Atraso de Crescimento Intra-Uterino na Acidúria Metilmalónica Associada a Homocistinúria

Caso Clínico

TERESA OLIVEIRA, ESMERALDA MARTINS, HELENA CUNHA REIS
CLARA BARBOT, MARIA LUIS CARDOSO, CÉU R. MOTA

Unidade de Metabolismo do Hospital Maria Pia
Serviço de Pediatria do Hospital de S. Marcos
Instituto de Genética Médica

Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma criança portadora de acidúria metilmalónica associada a homocistinúria diagnosticada aos nove anos de idade, a qual apresenta dismorfia facial e antecedentes de atraso de crescimento intra-uterino (ACIU). Apesar do diagnóstico e terapêutica tardios, a evolução clínica tem sido favorável.

Palavras-chave: Acidúria metilmalónica, homocistinúria, dismorfia facial, ACIU.

Summary

Facial dysmorphism and intrauterine growth retardation in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria - Case report

The authors describe a boy with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria who was diagnosed at nine years of age and showed facial dysmorphism. He had also a history of intrauterine growth retardation (IUGR).

Although the delayed diagnostic and therapeutic approach, the clinical course has been successful.

Key-words: methylmalonic aciduria, homocystinuria, facial dysmorphism, IUGR.

Introdução

A acidúria metilmalónica, associada simultaneamente a homocistinúria, é uma doença metabólica causada por um defeito do processamento intracelular da vitamina B12, afectando a biossíntese de dois derivados da cobalamina: a 5-deoxiadenosilcobalamina (AdoCbl) e a metilcobalamina (MeCbl). A AdoCbl é o cofactor da metilmalonil-CoA mutase, enzima mitocondrial que cataliza a isomerização da metilmalonil-CoA a succinil-CoA (Figura 1). A MeCbl é o cofactor necessário para a remetilação citosólica da homocisteína a metionina, efectuada pela enzima metionina sintetase.

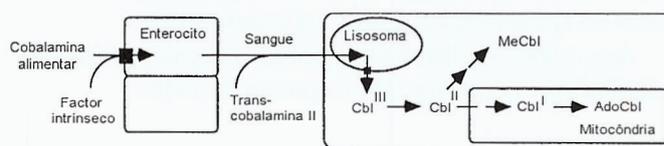


Fig.-1 - Metabolismo da cobalamina

Uma deficiência destes co-factores provoca um défice funcional das respectivas enzimas, levando a uma acumulação de ácido metilmalónico (AMM) e homocistina (HC) nos fluídos biológicos ^(1,2).

Presentemente são conhecidos 7 defeitos distintos do metabolismo intracelular da cobalamina (Cbl), 3 dos quais (Cbl-C, Cbl-D e Cbl-F) estão envolvidos na síntese de AdoCbl e MeCbl, sendo a Cbl-C a forma mais frequente. Estes defeitos correspondem a diferentes passos da via metabólica sendo distintos, quer a nível genético, quer a nível bioquímico.

A apresentação clínica é variável entre grupos e dentro do mesmo grupo. São contudo comuns as dificuldades na alimentação, atraso de crescimento, atraso de desenvolvi-

Correspondência: Teresa Oliveira
Rua 25 de Novembro, 690
Maceda
3885-713 Maceda

mento, sintomas neurológicos, alterações de comportamento, alterações hematológicas (anemia, leucopenia), alterações oculares e renais. Recentemente, foram também descritas anomalias faciais minor em 7 doentes portadores de AMM e HC⁽³⁾.

Na forma mais frequente (Cbl-C) a apresentação é precoce, geralmente antes dos 2 meses de idade^(1,4), podendo nalguns casos ser fatal no período neonatal. Até à data, não tem sido descrita a existência de ACIU nestes doentes.

Neste artigo, os autores descrevem uma criança portadora de AMM e HC tipo C ou D, diagnosticada aos 9 anos, com antecedentes de ACIU, que apresenta anomalias faciais semelhantes às descritas por Cerone et al⁽³⁾.

Caso clínico

Criança do sexo masculino, actualmente com doze anos de idade, primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos. A gravidez foi vigiada, sem intercorrências. O parto foi distócico (cesariana) às 39 semanas de gestação, apresentando ACIU (PN: 2250g, C: 46cm, PC: 31,5cm).

Da história pessoal salienta-se má evolução estaturoponderal, demonstrando uma certa anorexia e recusa natural por alimentos ricos em proteínas, atraso de desenvolvimento psico-motor com hipotonia axial, e nove internamentos por patologia respiratória (pneumonia, bronquiolites, asma) desde os 2 meses até aos 6 anos de idade. De salientar ainda a presença de criptorquidia à esquerda.

Com a idade foi melhorando no aspecto motor, adquirindo a marcha aos 2,5 anos, mas mantendo dificuldades de aprendizagem e uma linguagem pobre.

Aos 4 anos foi-lhe diagnosticada epilepsia, a qual está actualmente controlada com valproato de sódio.



Fig. 2 - Fácies longa, fronte alta, orelhas grandes e descoladas e hipoplasia do mento

À medida que foi crescendo tornou-se evidente um facies particular caracterizado por um perfil triangular, comprido, fronte alta, pavilhões auriculares grandes, descolados e posteriores e ligeira hipoplasia do mento (Figura 2). Apresentava ainda nistagmo horizontal e um comportamento hipercinético e agressivo. O exame oftalmológico para rastreio de retinopatia não revelou alterações.

Da investigação etiológica, salientam-se sinais de atrofia cerebral demonstrada na ecografia transfontanelar efectuada aos 8 meses e na tomografia axial computadorizada cerebral efectuada aos 5 anos.

Com 9 anos de idade apresentava peso e altura no P50 e PC no P97, sendo enviado à consulta de Dismorfologia por suspeita de síndrome dismórfico associado a atraso cognitivo e alterações do comportamento. Do estudo analítico efectuado, o cariótipo foi normal, o estudo molecular para X frágil negativo, a cromatografia de aminoácidos séricos evidenciou presença de homocistina (13µmol/L) e a análise de ácidos orgânicos urinários por GC-MS revelou elevada excreção de ácido metilmalónico (2551 µmol/mmol creatinina; VR: 0-2 µmol/mmol creatinina). A amónia plasmática era de 112 µg/dl (VR: 45-80µg/dl) e os valores de lactato e piruvato foram normais. Face a estes resultados, efectuou-se o diagnóstico bioquímico de acidúria metilmalónica por défice de vitamina B12.

O estudo prosseguiu com o doseamento de vitamina B12 e ácido fólico (para exclusão de uma situação carencial), cujos valores foram normais. Posteriormente, foram solicitados os estudos de incorporação de propionato 14C em cultura de fibroblastos de pele, o qual foi normal, e da incorporação de metiltetrahidrofolato que estava diminuída = 2,8pmole/h/mg proteína (VR=30pmole/h/mg proteína), indicando uma actividade diminuída da enzima metionina sintetase que, como já foi referido, é dependente da Cbl. Estes resultados associados à excreção de ácido metilmalónico na urina são a favor de acidúria metilmalónica associada a homocistinúria por défice de Cbl do tipo C ou D.

Do restante estudo efectuado, refira-se o facto de nunca se ter demonstrado anemia ou leucopenia, nem acidose metabólica. O estudo da função renal foi normal.

Após o diagnóstico, foi instituída dieta hipoproteica e iniciou terapêutica com hidroxicoalamina intra-muscular (100mg 2 vezes por semana) e betaína (7g/dia).

Analicamente, verificou-se uma descida progressiva da excreção urinária de AMM e de HC, sendo os últimos resultados de 106µmol/mmolcreatinina e 6µmol/mmolcreatinina, respectivamente.

Clinicamente, verificou-se um aumento do peso e estatura, passando para os percentis 90 e 50, respectivamente.

Aos 11 anos foi submetido a intervenção cirúrgica para correcção de criptorquidia, que decorreu sem problemas, após ter efectuado preparação pré-operatória 48 horas antes com dieta hipoproteica, ácido fólico, carnitina, betaína e hidroxicoalamina.

Actualmente, apresenta um bom crescimento estaturo-ponderal, mantém dificuldades de aprendizagem e frequente um centro de ensino especial. Não se verificaram novas intercorrências infecciosas.

Discussão

A acidúria metilmalónica associada a homocistinúria é uma doença metabólica de transmissão autossómica recessiva^(1,2,4), com heterogeneidade clínica considerável.

A maioria dos doentes são diagnosticados no primeiro ano de vida, sendo as manifestações clínicas mais frequentes o atraso de crescimento estaturo-ponderal, atraso de desenvolvimento psico-motor, as alterações hematológicas (anemia macrocítica, leucopenia e trombocitopenia) e as alterações neurológicas, nomeadamente, as convulsões^(1,2,4).

A criança por nós agora descrita apresentava ACIU, o qual nunca tinha sido referenciado na literatura, podendo traduzir um envolvimento na fase pré-natal. É de salientar a recusa natural por alimentos ricos em proteínas observada desde muito cedo. Tinha ainda atraso de desenvolvimento psico-motor, o que está de acordo com os casos descritos por outros autores.

Apesar dos múltiplos internamentos nunca foi detectada acidose metabólica, anemia ou leucopenia, características desta patologia e a primeira convulsão só ocorreu aos 4 anos.

Nas formas tardias da doença podem surgir alterações do comportamento e atraso mental ligeiro, como aconteceu no nosso caso^(1,2,4,5,6). Além disso, não foram observadas alterações sugestivas de retinopatia no exame oftalmológico desta criança, o que também está de acordo com o descrito para as formas tardias da doença⁽⁴⁾.

A dismorfia facial, frequentemente associada a vários tipos de doenças metabólicas só foi descrita recentemente nesta patologia^(1,2,3).

No nosso caso, embora algumas das anomalias faciais tenham sido observadas pela primeira vez aos 8 meses de idade, foram-se tornando mais evidentes com o avançar da idade.

De salientar que apesar do diagnóstico tardio e consequente instituição da terapêutica somente aos 9 anos de idade, a evolução desta criança tem sido favorável, observando-se aquisição progressiva dos parâmetros motores. Com a instituição da terapêutica, assistiu-se ainda a uma boa evolução estaturo-ponderal e à diminuição das intercorrências infecciosas. Contudo, as alterações do comportamento permaneceram inalteradas e a RMN cerebral, efectuada aos 11 anos, mostrou atrofia cerebral difusa.

O diagnóstico de acidúria metilmalónica associada a homocistinúria deve ser considerado no recém-nascido ou lactente com sintomas sistémicos inespecíficos e neurológicos, assim como na criança com alterações do comportamento e atraso mental inexplicáveis. Ainda não é clara a existência de repercussão da doença no período pré-natal, contudo, a presença de ACIU e a dismorfia facial poderão indiciar um atingimento fetal. Será pois um caso para caracterização molecular assim que esteja identificado e clonado o gene responsável por esta patologia.

Bibliografia

1. Fanton WA, Rosenberg LE. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York. *Mc Graw-Hill* 1995: 3129-45.
2. Rosenblatt DS, Shevell MI. Inherited disorders of cobalamin and folate absorption and metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van Der Berghe G. eds. *Inborn Metabolic Diseases*. New York. *Springer-Verlag* 1995: 247-58
3. Cerone R, Schiaffino MC, Caruso V et al. Minor facial anomalies in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria due to a defect in cobalamin metabolism. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 247-50
4. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983; 308 (15): 857-61.
5. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI et al. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CblC). *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 528-38
6. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998; 78 (6): 508-12.